

明 細 書

プロスタグランジン含有製品

5 技術分野

本発明は、容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存することにより、水性液剤中の該プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を抑制したプロスタグランジン含有製品に関する。

背景技術

プロスタグランジンは、生理活性を有する物質であり、多数のプロスタグランジン誘導体が研究開発されている。眼科用途としては、例えば特許第 2 7 2 1 4 1 4 号公報、特開平 2 - 1 0 8 号公報および特開平 1 1 - 7 1 3 4 4 号公報に緑内障や高眼圧症の治療薬として有用なプロスタグランジン誘導体が開示されている。

しかし、プロスタグランジン誘導体には、容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性の性質を有するものがあり、この様な性質をもつプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤については、容器に対する吸着性や水に対する溶解性の問題を改善する必要がある。他方、点眼液などの水性液剤を保存する樹脂製容器の材質としては、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニル、アクリル樹脂、ポリスチレン、ポリメタクリル酸メチル、ナイロン 6 などが知られている。

特表 2 0 0 2 - 5 2 0 3 6 8 号公報には、プロスタグランジンと界面活性剤を含むプロスタグランジン製品は、ポリエチレン樹脂製容器に保存するよりもポリプロピレン樹脂製容器に保存する方がより安定化されることが開示され、また、国際公開第 0 2 / 2 2 1 0 6 号パンフレットには、ポリプロピレンを含

有する樹脂製容器にプロスタグランジンを安定に保存できることが開示されている。特開 2002-161037 号公報の発明は、水性液剤にポリソルベート 80 やポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 などの非イオン性界面活性剤を配合することで、プロスタグランジン誘導体の水に対する溶解性および樹脂製
5 容器に対する吸着性を改善するものであるが、水性液剤を保存する樹脂製容器自体については検討されていない。

発明の開示

容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む
10 水性液剤を安定に保存するために、樹脂製容器の材質に着眼して、水性液剤中の有効成分であるプロスタグランジン誘導体の含有率の低下を抑制することは重要な課題である。

そこで、本発明者は、容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を保存するのに適した樹脂製容器の材質について鋭意研究を行ったところ、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートの
15 ポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存すれば、水性液剤中の該プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を顕著に抑制できることを見出し、本発明に至った。

すなわち、本発明は、

- 20 (1) 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存することにより、水性液剤中の該プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を抑制したプロスタグランジン含有製品、
- 25 (2) 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体が、フッ素原子を分子内に有するプロスタグランジン F 2 α 誘導体またはその塩である前 (1) 記載のプロスタグランジン含有製品、

(3) フッ素原子を分子内に有するプロスタグランジンF₂α誘導体が、ジフルオロプロスタグランジンF₂α誘導体である前(2)記載のプロスタグランジン含有製品、

5 (4) ポリマーアロイにおけるポリエチレンテレフタレートとポリアリレートの成分割合が、ポリエチレンテレフタレート／ポリアリレート＝1／4～4／1である前(1)記載のプロスタグランジン含有製品、

(5) 水性液剤中に非イオン性界面活性剤を含有することを特徴とする前(1)記載のプロスタグランジン含有製品、

10 (6) 非イオン性界面活性剤がポリソルベート80またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60である前(5)記載のプロスタグランジン含有製品、

(7) 水性液剤が点眼液である前(1)～(6)記載のプロスタグランジン含有製品、

15 (8) 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存することにより、水性液剤中の該プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を抑制する方法、

(9) 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を保存するためのポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器、に関する。

20 本発明の対象となるプロスタグランジン誘導体は、容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体(以下、「本プロスタグランジン誘導体」という。)であれば特に限定されないが、好ましくは、特開平11-71344または特開平10-251225に開示されているフッ素原子を分子内に有するプロスタグランジンF₂α誘導体が挙げられ、より好ましくは、特開平11-71344に開示されているジフルオロプロスタグランジンF₂α誘導体が挙げられ、特に好ましくは、特開平11-71344に開示されている
25 15位に2個のフッ素原子を有するジフルオロプロスタグランジンF₂α誘導

体が挙げられる。特に好ましい具体例として、16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α 、16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α 、16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 α 、もしくはそれらのアルキルエステル、またはそれらの塩が挙げられる。アルキルエステルの具体例としては、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、tert-ブチルエステル、ペンチル
10 エステル、ヘキシルエステルなどの低級アルキルエステルが挙げられる。

プロスタグランジン誘導体が容器に吸着しやすいとは、プロスタグランジン誘導体を水溶液にして容器に保存したとき、その含有率（含有率とは溶解させた本プロスタグランジンの量に対して、水溶液中に溶解して存在する量をいう。）が大きく低下することをいい、たとえば、本プロスタグランジン誘導体水溶
15 液の濃度が、0.001%（%は特に記載しないかぎり、質量%を示す。以下同様。）の場合、60℃で1週間、ポリエチレン製容器またはポリプロピレン製容器に保存後、同化合物の10%以上が容器に吸着している状態をいう。

また、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体とは、1gのプロスタグランジン誘導体を溶解するのに1000ml以上の水を要するものをいう（第十三
20 改正 日本薬局方解説書 通則 A-51（1996））。

本発明において、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器とは、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートをポリマーアロイ化することにより得られる樹脂製容器をいい、ポリマーアロイの手法としてはブロック共重合、グラフト共重合、ポリマーブレンドなどが挙げられる。ポリエチレンテレフタレートは、エチレングリコール
25 とテレフタル酸又はテレフタル酸ジエステルとの縮合物であり、また、ポリアリレートは、ビスフェノールAとテレフタル酸、イソフタル酸又はこれらのエ

ステルとの縮合物などである。本発明のポリエチレンテレフタレートおよびポリアリレートは、どのような縮合方法によって得られるものでもよい。

本発明のポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイは、ブロック共重合、グラフト共重合、ポリマーブレンドのいずれ
5 の手法によって得られるものでもよく、例えばポリエチレンテレフタレートとポリアリレートの混合物にアルカリ金属塩、熱安定剤などの添加剤を加えて加熱することによって得ることができる。市販されているポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイとしては、例えばユニチカ社製のU-8000、U-8400Hなどが挙げられ
10 る。

ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイ中の各成分の割合は、特に制限されないが、好ましくはポリエチレンテレフタレート／ポリアリレート＝1／4～4／1であり、より好ましくはポリエチレンテレフタレート／ポリアリレート＝1／3～3／1であり、さらに好ましくはポリエチレンテレフタレート／ポリアリレート＝1／2～2／1である。
15

ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器は、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートをポリマーアロイ化したものを成形加工することによって得られ、成形加工の手法としては、例えばインジェクションブローが挙げられる
20 。容器の形状は限定されない。

本発明においては、水性液剤中に非イオン性界面活性剤を配合してもよく、非イオン性界面活性剤は、本プロスタグランジン誘導体の水溶性を向上させることによって水性液剤中における本プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を抑制する。非イオン性界面活性剤の具体例としては、ポリソルベート80〔ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート〕、ポリソルベート60〔ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート〕、ポリソルベート40〔ポリオキシエチレンソルビタンモノパル
25

ミテート】、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタントリオレート、ポリソルベート 65 [ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート] などのポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 10、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 などのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール [プルロニック F 68]、ポリオキシエチレン (42) ポリオキシプロピレン (67) グリコール [プルロニック P 123]、ポリオキシエチレン (54) ポリオキシプロピレン (39) グリコール [プルロニック P 85]、ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコール [プルロニック F 127]、ポリオキシエチレン (20) ポリオキシプロピレン (20) グリコール [プルロニック L-44] などのポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸ポリオキシル 40、ショ糖脂肪酸エステルなどが挙げられ、好ましくは、ポリソルベート 80 [ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート]、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、ステアリン酸ポリオキシル 40 などが挙げられる。また、これらの非イオン性界面活性剤はそれぞれ単独または 2 種以上を併せて使用できる。特に好ましい非イオン性界面活性剤としては、点眼液の添加物として汎用されるポリソルベート 80 [ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート] またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 が挙げられる。

本発明のプロスタグランジン含有製品は、本プロスタグランジンが水に溶解した状態で存在することが望ましく、本プロスタグランジンの配合量は、水性液剤の用途等を考慮して適宜選択すればよい。例えば点眼剤とする場合は、点眼液中の本プロスタグランジン誘導体の配合量（濃度）は、対象疾患や症状等に応じて適宜選択できるが、0.00005～0.05%が好ましい。また、

点眼液に非イオン性界面活性剤を配合する場合には、本プロスタグランジン誘導体の配合量に応じて非イオン性界面活性剤の配合量も適宜増減できるが、本プロスタグランジン誘導体の水溶性向上の観点から、非イオン性界面活性剤の濃度は、本プロスタグランジン誘導体の濃度の 5 倍以上に設定するのが好ましく、さらに水溶性を高める必要があるときには、10 倍以上に設定することが特に好ましい。

本発明のプロスタグランジン含有製品が点眼剤であるときは、上記の非イオン性界面活性剤以外にエチレンジアミン四酢酸、ジブチルヒドロキシトルエンなどの抗酸化剤、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、グリセリン、プロピレングリコールなどの等張化剤、ホウ酸、ホウ砂、クエン酸、リン酸水素二ナトリウム、 ϵ -アミノカプロン酸などの緩衝剤、塩化ベンザルコニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンゼトニウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチルなどの防腐剤等の製剤的に許容される種々の添加物を配合することができる。本プロスタグランジン誘導体を含有する点眼液の調製方法は特別な手法や操作を要さず、汎用されている方法によって調製することができ、また、点眼液の pH は 3 ~ 8、特に 4 ~ 7 とするのが好ましい。

後述する保存安定性試験の項で詳細に説明するが、本発明の水性液剤をポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存すれば、ポリエチレン製容器、ポリプロピレン製容器およびポリエチレンテレフタレート製容器のいずれに保存する場合よりも、水性液剤中の本プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を顕著に抑制できる。

発明を実施するための最良の形態

以下に、保存安定性試験（60℃、一週間）を実施して、本発明を詳しく説明するが、これは本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

〔保存安定性試験〕

(1) 点眼液の調製

本プロスタグランジン誘導体の代表例として、0.0015%の16-フェ
ノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20
5 -テトラノルプロスタグランジンF2 α イソプロピルエステル(以下、本化合
物という)を使用した。非イオン性界面活性剤(ポリソルベート80)を用い
て本化合物を精製水に溶解し、その後点眼液に通常用いられる浸透圧調整剤等
を配合して、浸透圧が約1で、また、pHが約6の点眼液を得た。

(2) 樹脂製容器の製造

10 本発明の樹脂製容器は、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポ
リマーアロイ[U-8000(ユニチカ社製):ポリエチレンテレフタレート約
45%, ポリアリレート約55%]をインジェクションブローにて成形加工し
て得た。また、比較のための樹脂製容器は、ポリエチレン[ペトロセン175
K(東ソー社製), 低密度ポリエチレン]、ポリプロピレン[J-225W(三
15 井化学社製)]およびポリエチレンテレフタレート[PIFG5H(カネボウ合
繊社製)]をそれぞれインジェクションブローにて成形加工して得た。容器は全
て同形の点眼液用容器である。

(3) 試験方法

「(2) 樹脂製容器の製造」で得た各樹脂製容器に滅菌処理を施した後、「(1) 点眼液の調製」で得た点眼液を入れた。ついで、これらの試料をアルミ製の防湿袋に入れて、60℃で一週間保存後、高速液体クロマトグラフィー法にて各樹脂製容器中の本化合物の含有率を測定した。これらの結果を表1に示す。なお、表中の実施例および比較例は各3例の平均値を示す。また、本化合物の含有率は、「(1) 点眼液の調製」で得た点眼液をガラス製容器に加え密封し、5℃で一週間保存した後の本化合物の含有率を基準(100%)として、求めた。

20

25

表 1

5

	容器の材質	本化合物の含有率 (%)
実施例 1	P E T / P A R * ¹	97.0
比較例 1	L D P E * ²	83.1
比較例 2	P P * ³	91.0
比較例 3	P E T * ⁴	91.8

10

*1: U-8000 (ユニチカ社製)

*2: ペトロセン175K (東ソー社製)

*3: J-225W (三井化学社製)

*4: P I F G 5 H (カネボウ合繊社製)

(4) 考察

15

表 1 から明らかなように、本化合物をポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存すれば、ポリエチレン製容器、ポリプロピレン製容器、ポリエチレンテレフタレート製容器に保存する場合よりも本化合物の含有率が高く、保存安定性に優れている。

20

産業上の利用可能性

本発明によれば、水性液剤中の有効成分であるプロスタグランジン誘導体の含有率の低下を抑制し、これにより容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を安定に保存することができる。

25

請求の範囲

1. 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存することにより、水性液剤中の該プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を抑制したプロスタグランジン含有製品。
2. 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体が、フッ素原子を分子内に有するプロスタグランジンF 2 α 誘導体またはその塩である請求項1記載のプロスタグランジン含有製品。
3. フッ素原子を分子内に有するプロスタグランジンF 2 α 誘導体が、ジフルオロプロスタグランジンF 2 α 誘導体である請求項2記載のプロスタグランジン含有製品。
4. ポリマーアロイにおけるポリエチレンテレフタレートとポリアリレートの成分割合が、ポリエチレンテレフタレート／ポリアリレート = 1 / 4 ~ 4 / 1 である請求項1記載のプロスタグランジン含有製品。
5. 水性液剤中に非イオン性界面活性剤を含有することを特徴とする請求項1記載のプロスタグランジン含有製品。
6. 非イオン性界面活性剤がポリソルベート80またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60である請求項5記載のプロスタグランジン含有製品。
7. 水性液剤が点眼液である請求項1~6記載のプロスタグランジン含有製品。
8. 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存することにより、水性液剤

中の該プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を抑制する方法。

9. 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を保存するためのポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器。